



Casa abierta al tiempo

**Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica**

Instituto Nacional de Cancerología

Título del proyecto: “Incidencia de reacciones adversas asociadas a Gefitinib en el Servicio de Dermatología en el Instituto Nacional de Cancerología”

Proyecto Genérico: Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B.

Etapa: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Alumna: Beatriz Alitzel Gutiérrez Román

Asesor Interno: Dra. Karina Sánchez Herrera.

Asesor Externo: Dra. Mireya López Gamboa

Lugar de realización: Centro de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología

Periodo de realización: 11 de septiembre del 2017 al 11 de marzo del 2018

Índice

	Página
Resumen.....	3
Introducción.....	3
Marco Teórico.....	4
Planteamiento del problema.....	8
Objetivos Generales y específicos.....	8
Metodología utilizada.....	9
Actividades realizadas.....	10
Objetivos y metas alcanzados.....	10
Resultados.....	11
Discusión.....	13
Conclusiones.....	20
Recomendaciones.....	21
Bibliografía.....	21
Anexos.....	26

Resumen:

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se producen por la transformación de células normales en células tumorales en un proceso en varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno, actualmente el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo. Uno de los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos es el cáncer de pulmón. Entre los medicamentos actuales para tratar el cáncer de pulmón se encuentra Gefitinib, éste es un medicamento que se puede utilizar para tratar el cáncer no microcítico de pulmón. Sin embargo, como en cualquier medicamento existen reacciones adversas ante su uso, de ahí la necesidad de la farmacovigilancia de monitorear tales reacciones además de saber cuál es la incidencia de reacciones adversas presentadas por personas que cuyo tratamiento es este medicamento. Para poder dar respuesta al problema se hizo un estudio descriptivo en el Instituto Nacional de Cancerología de México cuyo objetivo principal fue determinar la incidencia de las reacciones adversas a gefitinib en población mexicana. Para ello se seleccionaron a un total de 17 pacientes que asistieron al área de dermatología y atención a sospechas en el periodo del 11 de septiembre del 2017 al 11 de marzo del 2018. Se obtuvo así que las reacciones con mayor frecuencia de aparición fueron xerosis, cambios en el cabello y dermatosis. Por otra parte, se encontró que el 64% de la población incluida presentaba recurrencia de las reacciones a los largo de varios ciclos mensuales con gefitinib. Aunque la mayoría de las reacciones adversas presentadas por los pacientes fueron esperadas no se debe restar importancia a estas ya que en casos con mayor severidad pueden comprometer el tratamiento del paciente con el medicamento.

Introducción

El cáncer es el nombre que se le da a un conjunto de enfermedades relacionadas debido a que en todos los tipos se presenta como característica principal el rápido y desordenado crecimiento de células anormales. El cáncer se caracteriza también por ser de padecimientos crónico-degenerativos, por lo tanto, sus incidencias y tasas de mortalidad tienden a incrementarse con la edad.

En cuanto a estadísticas a nivel mundial, el cáncer es una enfermedad que va en aumento. Tan solo en el 2012, se registraron 14 millones de casos nuevos, en 2015 se calcula que provocó 8.8 millones de defunciones, y se identifican cinco tipos de cáncer responsables del mayor número de fallecimientos: cáncer pulmonar (1,69 millones de muertes), cáncer hepático (788 000 defunciones), cáncer colorrectal (774 000 muertes), cáncer gástrico (754 000 defunciones) y de mama según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Informe mundial sobre el cáncer (1). Sin embargo en el 2018 se estima que la carga ascendió a 18 millones de casos nuevos y 9.6 millones de muertes. A razón de esto la OMS estima que para el 2030 los casos nuevos sobrepasarán los 20 millones anuales (2).

En el caso de los tratamientos para cáncer de pulmón, en mayo de 2003, las tabletas de 250 mg de gefitinib (Iressa®) fueron aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU como tratamiento de monoterapia para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastático. Gefitinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). A razón de esto los inhibidores de EGFR son una opción de tratamiento cada vez más importante en pacientes con cáncer.

El EGFR además de tener un papel fundamental en el desarrollo del cáncer también es de suma importancia en la proliferación y diferenciación de la epidermis humana y los folículos

pilosos. A consecuencia de esto se observan con alta frecuencia efectos secundarios cutáneos en los pacientes durante el tratamiento con gefitinib. En el resumen del perfil de seguridad reportado por la EMA para la ficha de seguridad de gefitinib las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentemente notificadas fueron diarrea y reacciones cutáneas, esto incluye rash, acné, xerosis y prurito (3).

Según la OMS, farmacovigilancia puede definirse como "La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas"(4)(5).

Por lo tanto, la vigilancia de un medicamento después de que este salga al mercado concierne a las actividades de la farmacovigilancia. La desventaja de los estudios preclínicos y clínicos es la cantidad de población utilizada frente a la población que recibirá el medicamento. Por lo que para garantizar la eficacia-seguridad de un fármaco debe este seguir monitoreándose durante el tiempo indefinido en que el medicamento permanezca en el mercado, lo cual incluye actividades tales pertinentes a la farmacovigilancia (6).

En la oncología el reporte espontáneo de las reacciones adversas a los medicamentos tradicionalmente ha sido considerado el método más eficaz para generar señales de alerta sobre riesgos potenciales asociados a tratamientos farmacológicos relacionados con el cáncer. Esta situación permite la identificación temprana de problemas de seguridad y hace posible que las autoridades sanitarias desarrollen medidas regulatorias, con el objeto de prevenir algún daño en la mayoría de los pacientes. Puesto que la oncología es uno de los campos de la medicina con mayor actividad de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

Dichos medicamentos son, en su mayoría, primeros en su clase como, por ejemplo, nuevos agentes quimioterapéuticos o productos que actúan sobre receptores que no habían sido contemplados previamente y que ahora son considerados blancos terapéuticos, o novedosos medicamentos biotecnológicos acerca de los cuales tanto médicos como autoridades poseen experiencia y conocimiento limitados, tanto del perfil de seguridad como del de eficacia.

De lo anterior la importancia de realizar un estudio de incidencia enfocado en población mexicana a reacciones adversas de tipo dermatológico asociadas a gefitinib, dado que el cáncer de pulmón es de los principales tipos de cáncer responsables de un gran número de fallecimientos a nivel mundial y nacional.

Marco Teórico

- **El Cáncer de pulmón y su tratamiento con gefitinib**

El término "cáncer" es un nombre genérico que incluye a un grupo de cientos de enfermedades diferentes cuya característica común es el crecimiento sin control de células anormales. (7)

El cáncer se origina cuando las células en alguna parte del cuerpo comienzan a crecer sin control. El crecimiento de las células cancerosas es diferente al crecimiento de las células

normales. En lugar de morir, las células cancerosas continúan creciendo y formando nuevas células anormales; además, las células cancerosas pueden también invadir o propagarse a otros tejidos, algo que las células normales no tienen capacidad de hacer.

Según la OMS el cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial; en 2012 se le atribuyeron 8,2 millones de muertes. Las enfermedades cancerosas que causan un mayor número anual de muertes son cáncer de pulmón, hígado, estómago, colon y mama (8).

Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón es una enfermedad mortal cuando se diagnostica en estadios clínicos avanzados. Infortunadamente, debido a los síntomas inespecíficos de esta enfermedad en sus estadios tempranos, para cuando los pacientes acuden a la consulta generalmente el cáncer de pulmón se encuentra en estadio IIIB o IV, que implica una pobre supervivencia a cinco años (9). A nivel mundial, el cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente en ambos sexos y el que mayor mortalidad ocasiona en el mundo desarrollado, seguido del cáncer de mama, colon y recto, estómago e hígado (10) (11).

Genética y biología molecular

El cáncer de pulmón, al igual que muchos otros tipos de cáncer, presenta múltiples cambios en la secuencia del DNA (mutaciones) y anomalías en la expresión genética (alteraciones epigenéticas), que generalmente se inician en una clona celular. Todas estas anomalías juntas resultan en la activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores y reparadores de ADN (10). La alteración genética más frecuente en cáncer de pulmón en esta vía es la mutación de EGFR, que permite a los tumores ser independientes de las señales de supervivencia transducidas por otros genes(9).

La identificación de mutaciones en el cáncer de pulmón llevó a formular la terapia molecular dirigida para mejorar la supervivencia de subgrupos de pacientes con enfermedad metastásica. En particular, ahora es posible definir subgrupos de adenocarcinoma por mutaciones específicas en los genes que codifican componentes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y de las vías de transducción de señales de proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) y de las fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3K). Estas mutaciones permiten definir mecanismos de sensibilidad farmacológica y resistencia primaria o adquirida a los inhibidores de la cinasa (12).

Tipos histológicos

El cáncer pulmonar es un tumor maligno que se desarrolla a partir de células, tanto pulmonares como bronquiales. Existen dos categorías de cáncer pulmonar clínicamente importantes considerando el origen y el comportamiento de las células cancerosas:

1. Cáncer pulmonar de células pequeñas o microcíticos (CPCP).
2. Cáncer pulmonar de células no pequeñas no microcíticos (CPCNP).

El primero representa aproximadamente el 25% de los cánceres pulmonares y es de comportamiento muy agresivo, proliferando rápidamente. Muestra la mayor relación con el tabaquismo, ya que el 98% de los pacientes que lo presentan cuentan con historia de tabaquismo.(13, 14).

Por su parte, el segundo constituye, aproximadamente, el 75% de los tipos de cáncer pulmonar y se divide en tres subtipos mayores:

- a) Cáncer de células escamosas (epidermoide):
Representa el 30% de todos los casos de cáncer de pulmón, muestra una fuerte relación con el tabaco y está asociado al mejor pronóstico.
- b) Adenocarcinoma: Ocupa el primer lugar en frecuencia epidemiológica (50%) y es también el tipo más común en pacientes no fumadores. Surge de células mucoproducidas y se clasifica en cuatro subtipos:
- Acinar.
 - Papilar.
 - Bronquioloalveolar.
 - Variedad sólida secretora de mucina.
- c) Carcinomas indiferenciados, que ocupan el 5% de los casos, entre ellos el carcinoma de células grandes, que puede surgir en cualquier parte del pulmón, tiene pronóstico malo y también se asocia a tabaquismo (14).

Gefitinib

Está aprobado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se trata de un inhibidor irreversible de la familia ErbB, que actúa sobre EGFR (HER1, ErbB1), ErbB2 (HER2) y ErbB4 (HER4). Su unión covalente a los residuos de cisteína en el dominio catalítico de EGFR, HER2 y ErbB4 compitiendo con el ATP en este dominio, inhibe la actividad tirosincinasa (ITK) de estos receptores, disminuyendo la auto y la transfosforilación entre los dímeros ErbB y bloqueando, por tanto, la actividad de diferentes vías de señalización intracelular relacionadas con el crecimiento y la supresión de la apoptosis celular (15)(16).

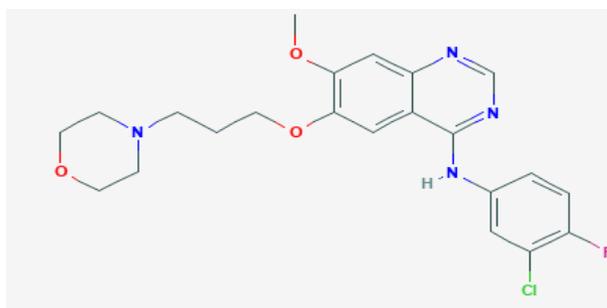


Imagen 1.0 Estructura molecular del gefitinib.
Fuente pubchem

- **Clasificación de las reacciones adversas:**

Las reacciones adversas se clasifican en concordancia a la valoración de la causalidad provista por la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitoreo de la Uppsala especificada en el punto 10.21 de la y la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Las categorías probabilísticas son las siguientes:

- Cierta. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente.

- Probable. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
- Posible. un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- Improbable. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- Condicional/No clasificada: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- No evaluable/Inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Criterios para determinar el grado de información:

- Grado 0. Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; c) medicamento o vacuna sospechoso y d) datos del notificador.
- Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI; b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año).
- Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: a) denominación genérica; b) denominación distintiva; c) posología; d) vía de administración; e) motivo de prescripción; f) consecuencia del evento; g) datos importantes de la historia clínica para el caso; h) número de lote y i) nombre de laboratorio fabricante.
- Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.

Criterios para determinar la gravedad de un caso:

- Graves (serias). Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- Causan la muerte del paciente.
 - Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
 - Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
 - Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
 - Son considerados medicamente importantes.
- No Graves. A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad especificados en el punto 8.1.5.1, de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Criterios para determinar la severidad del caso: SRAM, RAM, EA o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas.

Se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica en:

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
- Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
- Severas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante (17).

Planteamiento del problema

- ¿Cuál es la incidencia de las reacciones adversas asociadas a gefitinib de tipo dermatológico en los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo del 11 de septiembre del 2017 al 11 de marzo del 2018?

Objetivos

General:

- Determinar la incidencia y causalidad de las reacciones adversas a Gefitinib en el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos específicos:

- Determinar la gravedad de las reacciones adversas a Gefitinib en el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología.

- Recolectar, analizar y notificar las sospechas de reacciones adversas medicamentosas a Gefitinib reportadas por el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología
- Determinar la severidad y grado de información de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas.

Metodología utilizada

Se obtuvieron las sospechas de reacciones adversas de las consultas a pacientes que asistían a consulta de dermatología en el Instituto Nacional de Cancerología seleccionándose así para fines del proyecto únicamente las señaladas por la doctora a cargo como reacciones sospechosas a gefitinib. Se obtuvieron por lo tanto las sospechas de reacciones adversas de un total de 17 pacientes. Estos pacientes al momento de ser captados en la consulta tenían un esquema de quimioterapia con gefitinib, la cual se indica en dosis de 250mg cada 24 horas, esta se administra por medio de tabletas orales.

Posteriormente dichas sospechas a gefitinib fueron evaluadas en causalidad usando el algoritmo de naranja (Anexo 1), clasificando así a las sospechas como: Definida (9 o más puntos obtenidos en el algoritmo) probable (5 a 8 puntos obtenidos en el algoritmo), posible (1 a 4 puntos en el algoritmo) y dudosa: (0 puntos o inferior). Dicho algoritmo se contestaba con lo dicho por el paciente en la consulta con la dermatóloga y revisando el expediente electrónico del paciente.

Se determinó también el grado de información, la gravedad y la severidad de cada uno de los casos con los criterios establecidos por la NOM-220-SSA1-2016 en los apartados 8.1.4, 8.1.5 y 8.1.6. Para realizar las notificaciones a COFEPRIS con los anteriores rubros se utilizó el software interno del Instituto (PPOVIGI), el cual se basa en lo establecido por la norma anterior. Finalmente las sospechas a reacciones adversas fueron enviadas en formato de reporte a COFEPRIS.

- Criterios de inclusión:

Debido a la poca presencia de pacientes que presentaran RAMs asociadas a gefitinib, se incluyeron todos los pacientes que presentaran una RAM asociada a gefitinib, sin importar:

- Si el paciente no fuese virgen a tratamiento, es decir, que antes no hubiera llevado algún otro esquema de tratamiento
- Que el paciente recibiera gefitinib solo por un periodo (algunos pacientes llevaban tratamiento con afatinib y debido a razones de desabasto se les indicaba gefitinib por el tiempo en que afatinib estuviera abastecido nuevamente)
- También se incluyeron a pacientes que llevaran gefitinib desde antes del inicio de este estudio (es decir, que hubiesen iniciado su tratamiento con gefitinib antes del 11 de septiembre del 2017)
- Se incluyeron también a los pacientes que iniciaron su tratamiento con gefitinib en el periodo del estudio y que además eran vírgenes a tratamiento.

- Se incluyeron también pacientes que por progresión de la enfermedad tuvieron que cambiar de esquema de quimioterapia en el periodo de tiempo del estudio. Se incluyeron las reacciones que presentaron únicamente con gefitinib.
- No se incluyeron a pacientes que llevaban dos esquemas de quimioterapia diferentes, es decir, que además de gefitinib tuvieran indicado algún otro medicamento oncológico.

Se consideraron para este reporte únicamente aquellas sospechas que resultaron ser posibles o un grado más alto de causalidad de acuerdo con el algoritmo de naranjo, se incluyeron a su vez las que resultaron tener un grado de información de 1 o mayor, para los criterios de gravedad y severidad se incluyeron sin distinción del resultado.

Se consideró también que la reacción adversa estuviese reportada en la bibliografía, es decir, que estuviese reportada en la ficha técnica del medicamento, reportada en artículos científicos o en una tesis interna del mismo centro institucional de farmacovigilancia.

Actividades realizadas

- I. Capacitación en el los manuales internos, uso de programas internos y funcionamiento en general del Centro Institucional de Farmacovigilancia
- II. Colaboración en proyecto interno del centro institucional acerca de la fatiga como reacción adversa medicamentosa para pacientes que reciben quimioterapia.
- III. Dar seguimiento a las notificaciones de sospechas a reacciones adversas que no aun continúen o se presenten de manera recurrente en los pacientes.
- IV. Realización de entrevistas a pacientes con sospechas de reacciones adversas medicamentos de distintos servicios del INCAN, para su análisis y notificación a COFEPRIS.
- V. Participación en las juntas internas del centro institucional de farmacovigilancia, con el fin de argumentar y análisis distintos casos de SRAM.
- VI. Capacitarse en la actualización de la Norma Oficial Mexicana (NOM-220-SSA1-2016).
- VII. Asistir a las distintas capacitaciones del personal del INCAN en la NOM-220-SSA1-2016.
- VIII. Realizar difusión del CIFV(Centro institucional de farmacovigilancia) a pacientes de distintos servicios del INCAN para fomentar el reporte de SRAM para su análisis así como informar las actividades que realiza el Centro de Farmacovigilancia
- IX. Dar capacitación a nuevos integrantes del CIFV.
- X. Participar aportando ideas para la mejora del CIFV del INCAN.

Objetivos y metas alcanzados

- Se recolectó analizó y notificó a COFEPRIS las reacciones adversas medicamentosas asociadas a gefitinib.
- Se logró determinar la incidencia de reacciones adversas asociadas a gefitinib en el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología.
- Se determinó la causalidad y gravedad de las reacciones asociadas a gefitinib.
- Se respetaron los criterios de inclusión para la población que presentó las reacciones adversas asociadas a gefitinib.

Resultados

Características de la población

El 53% eran de género femenino y el 47% restante pertenecían al género masculino. En cuestión de edad el rango fue de mayores de 40 años a menores de 90, para conocer la distribución de la edad de la población del estudio se agruparon en 5 grupos que iban de 10 en 10 años como se observa en la tabla 1. El promedio de edad de los participantes fue de 68 años.

En la siguiente tabla se puede ver que el 64.7% de los pacientes presentaron recurrencia en la manifestación de reacciones adversas, es decir, que en más de un periodo (mensual) presentaron alguna reacción adversa, mientras que el 35.3% de los pacientes no presentó recurrencia, es decir, únicamente presentaron reacciones en una sola ocasión (por periodo) de su tratamiento con gefitinib. Para mejor entendimiento de la tabla 1.0 se entenderá como recurrencia en las reacciones, al hecho de que un paciente haya presentado alguna RAM (no una en específico) asociada a gefitinib en más de una ocasión, es decir, que haya acudido a consulta dermatológica en más de una ocasión para tratamiento de alguna RAM asociada a gefitinib, sin importar que fuese la misma que presentó en el periodo anterior o fuese otra diferente, cabe aclarar que esta recurrencia es un dato cualitativo y no se señala cuantas veces se volvieron a presentar las RAMs dado que muchos pacientes continuaban con tratamiento o se desconocía algunos aspectos de su tratamiento antes de iniciar el periodo del presente estudio. En el estudio se incluyeron a un total de 17 pacientes con cáncer de pulmón cuyo esquema de quimioterapia era únicamente gefitinib con dosis de 250mg/24h.

Tabla 1. Características de la población de pacientes incluidas en el estudio

Variables	n (personas)	%
Género		
Masculino	8	47
Femenino	9	53
Edad		
40-49	3	17.65
50-59	3	17.65
60-69	4	23.53
70-79	1	5.88
80-89	5	29.41
>90	1	5.88
Recurrencia		
Si	11	64.7
No	6	35.3
Dosis oral de Gefitinib 250mg/24h	17	100

Tabla 1. Se enlistan las principales características de los pacientes incluidos en el estudio además de su tratamiento y recurrencia.

Incidencia de las reacciones adversas medicamentosas

Se contaron un total de 75 reacciones adversas individuales durante el periodo del proyecto. En la Figura 1 se puede observar claramente el porcentaje de incidencia de cada una de las reacciones adversas medicamentosas registradas en el proyecto, es destacable el hecho de que la reacción adversa con mayor incidencia fue xerosis (33.3% del total de RAM) seguida de cambios en el cabello (con un 20%) y dermatosis (17.3%), sin embargo, la reacción con menor porcentaje de incidencia fue fotosensibilidad (1.3%) y onicolisis (4%).

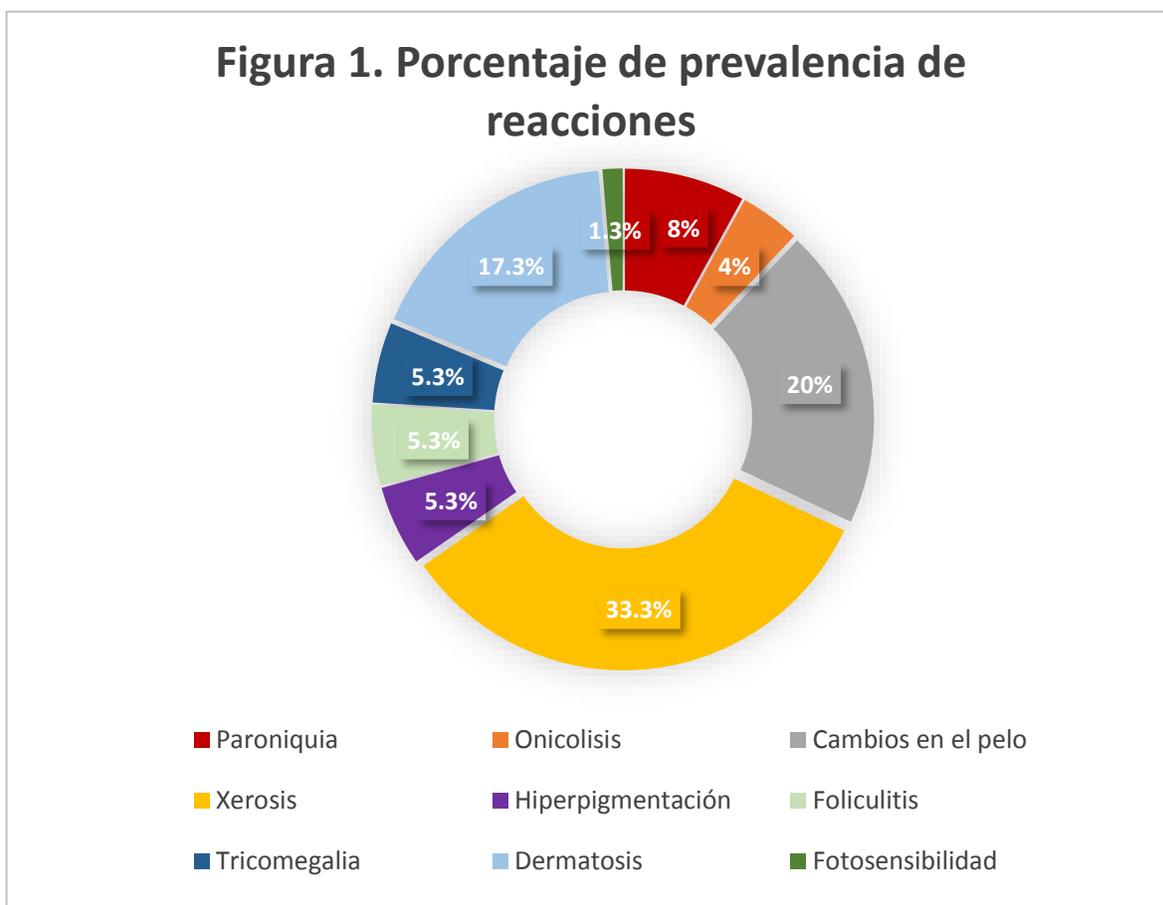


Figura 1. La presente gráfica de pastel se divide porcentualmente en la incidencia de las distintas reacciones que se registraron durante el periodo del proyecto.

En el caso de la xerosis, esta se entiende como piel extremadamente seca, de sensación y aspecto áspero y escamoso, cabe aclarar que esta se presentaba mayormente en extremidades y en algunos casos diseminada en todo el cuerpo. Para el caso de los cambios en el cabello es necesario aclarar que los pacientes declaraban notar un cambio en la textura y forma de cabello (es decir, rizado o liso), algunos de ellos lo describían de aspecto impenable, quebradizo o débil. Las dermatosis presentadas por los pacientes eran diseminadas por el cuerpo, en el rostro o en zonas específicas, las más comunes en pacientes fueron la dermatosis seborreica, acneiforme o papulo pustular en algunos casos con inflamación del área.

La paroniquia de los pacientes se presentaba mayormente en los pies y en pocos casos también en manos, las cuales eran causadas en su mayoría por el sobre crecimiento de las uñas. La foliculitis e hiperpigmentación se daban ambas en áreas específicas del cuerpo.

Recurrencia de las reacciones adversas

En la tabla 2 podemos destacar que de los 17 pacientes que se incluyeron en el proyecto el 94% presentaron xerosis, de ahí la reacción con mayor número de pacientes fue cambios en el cabello y después dermatosis, las cuales siguen con el orden de incidencia reportado en la figura 1. Sin embargo para fotosensibilidad solo 1 paciente presentó la reacción.

En cuestión de incidencia:

Los pacientes con reacciones en el cabello mantuvieron la reacción presente en los ciclos de su tratamiento que abarcó el periodo del proyecto,

Lo mismo sucedió con tricomegalia e hiperpigmentación.

Para las reacciones de onicolisis, foliculitis y fotosensibilidad no se presentó recurrencia.

De los pacientes que presentaron paroniquia solo 1 presentó recurrencia en la reacción

De los pacientes que presentaron alguna dermatosis solo 3 presentaron recurrencia.

En la última columna se reporta el tiempo en promedio (en meses) que pasó para que los pacientes presentaran cada reacción, en los casos de hiperpigmentación y fotosensibilidad no pudo elaborarse un tiempo promedio. La reacción que tardó menos tiempo en aparecer fue xerosis la cual apareció en promedio a los 2 meses del tratamiento con gefitinib mientras que la reacción que más tiempo tardó en aparecer fue onicolisis la cual apareció en promedio después de 6 meses y medio en tratamiento con gefitinib.

Tabla. 2. Recurrencia de las RAM y tiempo de aparición				
RAM	n (pacientes con RAM)	Recurrencia de la reacción	n (pacientes con recurrencia)	Media (meses) aparición
Paroniquia	5	si	1	5.33
Onicolisis	3	no	-	6.50
Cambios en el cabello	10	si	10	4.71
Xerosis	16	si	7	2.22
Hiperpigmentación	2	si	2	-
Foliculitis	4	no	-	3.33
Tricomegalia	4	no	4	3.33
Dermatosis	7	si	3	5.00
Fotosensibilidad	1	no	-	-

Tabla 2. En la presente tabla se resumen si cada reacción presentó recurrencia en los pacientes y el tiempo en meses que tardó en aparecer.

Discusión

- Toxicidad cutánea inducida por Gefitinib

Gefitinib es un fármaco de terapia dirigida con blanco a los receptores del factor de crecimiento epidérmico, éste es un inhibidor selectivo de la actividad tirosina cintasa de EGFR, al unirse este al dominio intracelular de tirosina cintasa del receptor impide entre otras cosas la proliferación de las células y subsecuentemente el crecimiento de tumores. (18).

Es importante recalcar que en la terapéutica siempre existe un riesgo beneficio en el paciente, en este caso el riesgo de toxicidad cutánea se entiende y provoca debido a la gran riqueza de concentración de receptores del tipo EGFR en la hipodermis, dermis, epidermis y en todos los anejos cutáneos. (19). Este receptor actúa en el funcionamiento normal de la piel, el Factor de Crecimiento Epidérmico cuyo receptor (EGFR) es importante en la curación de heridas y quemaduras; regula la inflamación y la acción de los fibroblastos y estimula el crecimiento de las células epiteliales para la reparación del tejido (20). La inhibición de éste por tanto origina manifestaciones clínicas en la piel indeseadas en los pacientes.

- Erupción papulo pustular o rash acneiforme

Debe aclararse que el rash es también descrito como acneiforme, rash papulo pustular o en ocasiones se describe la foliculitis como parte de este, en este proyecto siempre fue referido como dermatosis (21).

El bloqueo de EGFR altera las vías de señalización intracelular, interrumpiendo el crecimiento celular, induciendo apoptosis, disminuye la migración celular y provoca respuesta inflamatoria mediada por citoquinas. La combinación de estos fenómenos provoca oclusión y ruptura folicular, facilitando la sobreinfección bacteriana y el desarrollo del cuadro cutáneo con la erupción papulo-pustular característica con eritema e inflamación(19).

El rash en la piel ha sido documentado como uno de los efectos adversos más comunes en pacientes que reciben inhibidores de EGFR (como cetuximab, gefitinib y erlotinib) y se presenta en el 50% al 100% de los pacientes (22). En el presente estudio la dermatosis fue presentada por el 41% de la población incluida, dato que es cercano al 50% reportado por pacientes que reciben algún inhibidor de EGFR.

Sin embargo, para el caso específico de gefitinib esta cifra se ve disminuida, en un estudio de revisión realizado en 2008 por Noushin Heidary en estados unidos se encontró que el porcentaje de pacientes que recibían gefitinib y presentaron la reacción, fue del 24% al 62% con una media de aparición de erupciones de 7 a 10 días, estos datos obtenidos con 71 y 211 pacientes respectivamente (23).

Dado que el porcentaje de pacientes que presentaron dermatosis fue de 41% este dato está dentro del intervalo del estudio realizado por Noushin Heidary, sin embargo la media de aparición no fue cercana a 7 o 10 días, si no que fue de 5 meses, cabe aclarar que los datos de 24% provienen de un estudio en el que fueron administradas dosis de 250mg/24h mientras que para el caso de 62% el estudio se realizó con dosis que iban de los 150 a los 1000mg/24h, lo cual explicaría el porcentaje mayor al obtenido en el presente proyecto.

No obstante, en otro estudio de revisión realizado por Gabriella Fabbrocini del 2010 al 2014 encontró que el rash se presentaba en el 80% de los pacientes tratados con algún inhibidor de EGFR, con una media de aparición de la primeras pústulas de 2 a 3 semanas después de la primera administración (22). No obstante, los datos anteriores son con el promedio de los datos de pacientes que recibieron cetuximab, erlotinib, lapatinib, gefitinib, o panitumumab, no con pacientes que solamente hubiesen recibido gefitinib.

Aunque se sabe de acuerdo a varios estudios(24, 25, 26) que la gravedad y severidad de la reacción es dosis dependiente de Gefitinib, se hace notar que en este proyecto el 100% de los pacientes tuvieron una dosis de 250mg/24h durante toda la duración de su

tratamiento, la cual es la dosis estándar en adultos, cabe recalcar que la duración del tratamiento con gefitinib en los pacientes no fue la misma, tal como se indica en la metodología del presente estudio, ya que los criterios de selección estaban establecidos para poder incluir cualquier RAM asociada a gefitinib sin importar en qué periodo del tratamiento iba o si solo tuviese el tratamiento temporalmente (27). La dosis anterior fue establecida con base en los estudios realizados que se indican en la ficha técnica de gefitinib reportados por la EMA, en esta ficha técnica sin embargo, no se indica que se deba variar la posología dependiendo el peso o género, pero si indica que no se tienen estudios concluyentes para posología en población pediátrica(3).

Estas reacciones de dermatosis sin embargo solo tuvieron recurrencia en 3 de las 7 personas que la presentaron. La razón de la no recurrencia podría ser el adecuado apego al tratamiento de la RAM mismo que se indicaba en cada consulta con el servicio de dermatología, por lo que al aplicar medidas preventivas como el uso de emolientes y protector solar puede que disminuyera la incidencia en el total de reacciones.

- Xerosis

La xerosis producida por gefitinib podría darse debido a que éste al ser un inhibidor de EGFR provoca una alteración en la diferenciación y en el funcionamiento normal de los queratinocitos provocando así alteraciones de la estructura proteica de la dermis y alteraciones funcionales y anatómicas del estrato córneo de la piel y de las glándulas sebáceas llevando así a una incapacidad para retener agua y su subsecuente resequead extrema característica(30).

Sin embargo, la xerosis es una de las reacciones que se presentan con mayor frecuencia, de acuerdo al artículo de revisión de Rogerio C Lilenbaum esta reacción se presenta en el 29% de los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de EGFR (31).

Mientras que en otro estudio se reporta que del 12 al 35% de los pacientes tratados inhibidores de EGFR presentan xerosis (23), sin embargo en un estudio realizado en 2017 por Franky Chandra con 11 pacientes recibiendo únicamente gefitinib se obtuvo que 10 de 11 pacientes presentaron xerosis. En este estudio también se encontró que la media de aparición era de 50 días (32).

De los anteriores estudios la información obtenida en el presente estudio contrasta con la revisión realizada en los dos primeros estudios ya que en el primero xerosis se presentaba en el 29% de los pacientes, en el segundo se presentó en el 12 al 35% mientras que en el presente estudio se presentó en el 94%, sin embargo debe recordarse que los datos de estos dos estudios de revisión fueron obtenidos con inhibidores de EGFR y no son datos obtenidos específicamente con pacientes que recibieran únicamente gefitinib. Para el caso del tercer estudio la información es más parecida ya que Franky Chandra reporta que el 90% de los pacientes presento Xerosis, estos datos fueron obtenidos con pacientes que solo recibían gefitinib y no un inhibidor de EGFR diferente. En cuanto a la media de aparición de xerosis esta difiere por un aproximado de 10 días.

Para incidencia se obtuvo que 7 de 16 pacientes que presentaron la RAM tuvieron recurrencia, a pesar de esto, la alta incidencia de esta reacción puede deberse a que su recurrencia en estos pacientes fue constante, es decir, en cada periodo que asistían a consulta (cada periodo era aproximadamente un mes), se encontraba que esta reacción volvía a aparecer a pesar de que en citas anteriores se habían dado medidas preventivas,

incluso se encontraron pacientes en el ciclo 36 que seguían presentándola constantemente. Esta reacción por lo tanto se contaba como una nueva dado que la anterior había sido tratada por lo que se le podía considerar como finalizada. Otro factor que pudo influir fue la edad de los pacientes ya que al ser pacientes de 40 a 90 años, su piel se comporta de manera diferente, otro factor es el tipo de piel de cada uno de ellos y su estilo de vida.

- Cambios en la uñas

Para fines prácticos la reacción de onicolisis se incluyó con paroniquia en esta discusión dado que varias fuentes las citaban como cambios en las uñas y no hablaban de onicolisis de manera individual, es decir, esta se asociaba en conjunto con paroniquia. De la reacción anterior podemos notar que el 29% de la población incluida en el presente proyecto presentó la RAM, mientras que en la bibliografía se encontró que en los estudios que se hicieron con gefitinib el 27% al 33.3% de la población presentaba la reacción, por lo que el 29% está dentro de este intervalo, sin embargo en lo reportado por estudios uno específicamente en Taiwán y otro en Asia en general tenemos que va del 13 al 16% datos que son alrededor de la mitad menos de lo reportado por este estudio, contraste que podría deberse a que hablamos a la idiosincrasia y etnia de las distintas poblaciones, ya que la del presente estudio fue mexicana mientras que la de los consultados en la bibliografía fue asiática.

Los cambios en las uñas se reportaron con una media de aparición de 2 meses y con una aparición en 3 de 11 pacientes según el estudio realizado por Franky Chandra en 2017 (32). Se han observado cambios en las uñas en el 10% a 15% de los pacientes y suelen ser un evento posterior durante el tratamiento, que comienza entre 4 y 8 semanas según un artículo del 2008, aunque este dato es para inhibidores de EGFR y no únicamente de gefitinib (23). La causa clara parece desconocida pero se cree que puede surgir como consecuencia de la fragilidad de la piel asociada con el tratamiento, debido al adelgazamiento del estrato córneo y la reducción de las tasas de proliferación de queratinocitos con el tratamiento (33).

Por tanto, los datos contrastan con los obtenidos en el INCAN ya que la media de aparición fue de 5 meses. Igualmente podría deberse a que son distintas poblaciones y debido a que los criterios de inclusión de pacientes del presente estudio fueron más flexibles, mientras que los pacientes incluidos en los reportados por la bibliografía eran vírgenes a tratamiento.

En el caso de la paroniquia de los 5 pacientes que la presentaron solo 1 presentó recurrencia, esto puede deberse entre varias cosas a las medidas preventivas dichas por la consulta en dermatología por lo que a pesar de que se presentó en un 30% de la población del estudio en la mayoría de estos solo fue una vez, por lo que su incidencia en el total de reacciones no fue alta. Otro factor a considerar para explicar su baja incidencia podría ser que de acuerdo a Shiou-HanWang et al, la paroniquia puede estar asociada a mutaciones de EGFR, este sugiere que el género femenino está predispuesto a mutaciones de EGFR y puede ser un predictor de la respuesta a gefitinib (24). Por lo que la presencia o no en los pacientes de mutaciones en el gen de EGFR pudo a ver jugado un papel decisivo en la incidencia de esta reacción.

- Cambios en el cabello

El tiempo de aparición de los cambios en el pelo no está bien definido pero se cree que pueda ir alrededor de los dos meses tal como se observó en un estudio en china realizado

por Song Zheng en 2009, con un paciente de 66 años que recibía gefitinib, se describe que su cabello se tornó rizado y de aspecto más fino o quebradizo (34). Lo anterior contrasta con este estudio dato que la media de aparición fue de 4 meses.

En el caso de cambios en el pelo y tricomegalia se reporta que la recurrencia de la reacción fue en todos los pacientes que la presentaron, esto debido a que estas reacciones no se consideran perjudiciales o de gran molestia para el paciente por lo que no requieren tratamiento, es decir, en estos pacientes la reacción perdura desde su aparición hasta el final del tratamiento con gefitinib. El mismo hecho de que estas reacciones no son graves puede ocasionar que su aparición sea omitida por algunos estudios y lo cual explicaría que la incidencia de estas reacciones es relativamente más alta a la encontrada en la bibliografía, por ejemplo en un estudio por Kumutnart Chanprapaph en Tailandia donde reporta un 2% de incidencia de tricomegalia (35).

- Tricomegalia

La Tricomegalia de las pestañas debidas a los inhibidores de EGFR se ven después de 2 a 5 meses de tratamiento y puede asociarse a hipertrichosis en otras áreas; sin embargo, esta no es la regla. Dado que su aparición es muy poco frecuente (36).

- Comparación de los resultados con lo encontrado en bibliografía.

En la presenta tabla se muestra una comparativa de los resultados obtenidos en el proyecto con los reportados en la literatura consultada, los datos a comparar son porcentaje de pacientes del estudio que presentaron la reacción y el tiempo que tardo la reacción en aparecer en promedio.

En la segunda columna se presenta el porcentaje de pacientes que presentó la reacción del total de 17 pacientes incluidos en el proyecto, en la tercera columna se reporta el dato encontrado en la bibliografía.

En la cuarta columna se reporta la fuente de donde se obtuvo el dato de la columna anterior y la población de dicha literatura. La penúltima columna presenta el tiempo en promedio en que los pacientes presentaron dichas reacciones por primera vez. La última columna es una comparativa con el tiempo en promedio que pasaba para que los pacientes presentaran las reacciones por primera vez. (G) significa que en dicho proyecto citado fue usado solamente gefitinib, (EGFRi) significa que el dato es resultado de un estudio con varios inhibidores de EGFR, (revisión) significa que el dato fue obtenido de un artículo de revisión y no de un estudio hecho.

Tabla. 3. Comparativa con la literatura de porcentaje de aparición en pacientes y tiempo de aparición					
RAM	Porcentaje de pacientes (%)	Literatura (%)	Fuente y población	Media (meses) aparición	Media de aparición Literatura
Paroniquia	29.41	27.27 (G) 10-15 (EGFRi) 33.3 (G) 30 (EGFRi) 13.5 (G) 16.2 (G)	(32) (Indonesia) (23) (EU revisión) (37) (Japón) (22) (EU) (38) (Asia) (24) (Taiwán)	5.33	2 meses (32)(Indonesia)(G) 1-2 meses (23)(EU)(EGFRi) 2 meses (24) (Taiwan) (G)
Onicosis	17.64	10-15 (EGFRi) 20 (EGFRi)	(23) (EU revisión) (22) (EU revisión)	6.50	-

Cambios en el pelo	58.82	45 (EGFRi) 9.19 (G) 11 (G)	(22) (EU revisión) (37) (Japón) (24) (Taiwán)	4.71	2 meses (34) (China) (G)
Xerosis	94.11	54.02 (G) 72.72 (G) 12-35 (EGFRi) 20 (EGFRi) 23.9 (G) 38.2 (G)	(37) (Japón) (33) (Indonesia) (23) (EU revisión) (22) (EU revisión) (38) (Asia) (24) (Taiwán)	2.22	2 meses(32)(Indonesia) (G)
Hiperpigmentación	11.76	-	-	-	-
Foliculitis	23.52	-	-	3.33	-
Tricomegalia	23.52	1 (EGFRi)	(22) (EU revisión)	3.33	2 a 5 meses(36)(EU)(G)
Dermatosis	41.76	87.35 (G) 63.63 (G) 24-62 (G) 80 (EGFRi) 66.2 (G) 41.2 (G) 71.05 (G) 45-75 (G)	(37) (Japón) (33) (Indonesia) (23) (EU revisión) (22) (EU revisión) (38) (Asia) (24) (Taiwán) (39) (Japón) (19) (Portugal)	5.00	7 a 10 días(23)(EGFRi) 14 días(32)(G)(Indonesia)
Fotosensibilidad	5.88	-	-	-	-

Tabla 3. Se resumen y se enlistan todas las fuentes consultadas para hacer una comparación de tiempo de aparición y población que presenta la RAM contando esta con datos de diferentes etnias del mundo.

De acuerdo a la tabla anterior se puede comparar lo siguiente:

Xerosis

Los datos reportados en xerosis y los encontrados en la bibliografía son similares en la media de tiempo de aparición, sin embargo en porcentaje de población afectada difieren en la mayoría de las fuentes consultadas, siendo la más cercana la reportada en Indonesia. Estas diferencias pueden deberse entre a otras cosas, al tiempo continuo que lleva cada paciente en tratamiento con gefitinib ya que, de acuerdo a Roe, la xerosis se desarrolla en el 100% de los pacientes después de 6 meses de consumo de inhibidores de EGFR (40). Para los pacientes incluidos en este estudio, no fue ese el caso ya que no todos llevaron el tratamiento por un periodo de 6 meses y los que lo hicieron no iniciaron el tratamiento al mismo tiempo que se empezaron a recopilar las reacciones.

De acuerdo a Wang et al (2011) existe una correlación entre xerosis y paroniquia, y la xerosis es un factor de riesgo para la paroniquia ya que la xerosis inducida por el inhibidor de EGFR puede causar descamación y la adherencia subsiguiente entre la placa ungueal y la piel adyacente induciendo además irritación crónica e inflamación (24). Esta correlación fue posteriormente observada en un estudio por Franky Chandra donde en él se describe que los pacientes que desarrollaron paroniquia también presentaban xerosis (32). Sin embargo los resultados mostrados por la figura 1 no muestran una relación entre estas dos reacciones por lo que dicha aseveración no influyó en la incidencia de este estudio.

En el caso de la dermatosis se debe considerar que fue reportada en la bibliografía como rash, en estas fuentes algunas citaban que foliculitis era parte de la descripción del rash que presentara algún paciente. Si tomamos ambas reacciones como mutuamente asociadas tendríamos que realmente el 65.28% de la población presentó algún tipo de rash o dermatosis, aunque el dato sigue variando en comparación con las fuentes encontradas tenemos que se encuentra dentro de los 2 intervalos propuestos por dos fuentes (24 a 62% y 45 a 65%). En el dato que más se difiere sin embargo, es el tiempo de aparición ya que las bibliografías coinciden que es alrededor de los 10 días y lo reportado por el proyecto es en promedio de 5 meses. La razón que podría explicar esto es que los pacientes que presentaron alguna dermatosis asistían generalmente a consulta de primera vez cuando la reacción ya tenía un grado mayor a dos y eran enviados a consulta por el servicio de oncología pulmonar, es decir, que se desconocía la progresión de la reacción y por lo tanto la fecha exacta de inicio.

En el caso de tricomegalia y cambios en el cabello hay bastante diferencia en los datos encontrados en la bibliografía y lo reportado aquí, sobre todo en el porcentaje de población que presenta la reacción.

- Otros aspectos a considerar en la incidencia de las reacciones adversas

Hay varias cosas que deben considerarse para intentar explicar las diferencias entre las bibliografías y lo reportado; la primera es que se trata de diferentes población por lo que existe una variabilidad genética en la respuesta a medicamentos además de la variabilidad individual que también existe, una segunda consideración es que se necesitaría de una cantidad mayor de pacientes en el estudio ya que los pacientes incluidos aquí no iniciaron sus tratamiento al mismo tiempo ni tampoco fueron entrevistados en el momento de su inicio si no tiempo después del inicio con gefitinib, por lo que se complicó poder incluir la media de tiempo de aparición ya que muchas reacciones eran recurrencia de algunas anteriores que habían presentado, así mismo debe agregarse que algunos pacientes sin embargo abandonaron el tratamiento con gefitinib en el periodo de recolección de reacciones adversas debido a progresión a la enfermedad o inclusive por desabasto del medicamento.

En el caso del diagnóstico de la reacción debe hacerse notar que existe divergencia, ya que con ayuda del expediente médico se encontró que muchas reacciones eran referidas diferentemente antes de acudir al servicio de dermatología, esto pudo haber influido directamente en el caso de rash, ya que esta RAM se encontraba citada en notas médicas de esta manera, sin embargo, al llegar al servicio de dermatología era tratada como xerosis. Otro aspecto a considerar era el paciente mismo puesto que era entrevistado cuando acudía al servicio de dermatología, por lo que las fechas exactas en las que presentaba la reacción eran omitidas por los mismos o acudían a consulta cuando su reacción estaba más desarrollada.

Si bien el 100% de los pacientes estaba en tratamiento únicamente con gefitinib se mencionó anteriormente que algunos pacientes dejaron el tratamiento o por desabasto o por progresión de la enfermedad, también sucedió el caso contrario donde pacientes que antes de comenzar con gefitinib habían estado con otro inhibidor de EGFR tal como afatinib. En estos casos si bien no afecta negativamente a la causalidad de la reacción ya que el algoritmo de naranjo pregunta si se había presentado la reacción con un fármaco similar antes, puede afectar a la incidencia de la reacciones adversas tal como se demuestra en

un estudio realizado por Kai-Lung Chen et al 2016, donde describe como variaba la incidencia de rash acneiforme, xerosis y paroniquia, dependiendo del esquema de quimioterapia que los pacientes llevaban, esquemas como tres inhibidores de EGFR que se recibían a la par, un solo inhibidores de EGFR y un esquema donde los inhibidores de EGFR se recibieron de manera secuencial (41).

Otro aspecto que debe considerarse en general es el papel de la consulta dermatológica a los pacientes aunque no hay evidencia clara de que algún pacientes pueda ser más susceptible, Gallimont-Collen et al (2017), informó una correlación entre la edad avanzada y la predisposición atópica y una mayor incidencia de xerosis (42). Se ha demostrado también que la educación temprana y el estímulo continuo con medidas preventivas durante el tratamiento benefician la calidad de vida.(43) Otra medida preventiva es el correcto cuidado de la piel por ejemplo en el caso de las mujeres la suciedad y/o cosméticos si se elimina incorrectamente puede secar aún más la piel dañada especialmente la dañada por quimioterapia donde la barrera cutánea ya está dañada,(44) por lo que se recomienda lavar únicamente con jabón sin usar algún estropajo o esponja, sin embargo algunos autores recomiendan usar solo un limpiador ácido y emoliente (pH 5.5) el cual mejoró la función de barrera, la hidratación del estrato córneo y los lípidos de la superficie de la piel, otra recomendación es el uso de jabones antisépticos que también ha tenido buenos resultados(45)(46). En cuanto a la hidratación de la piel con emolientes se ha demostrado repetidamente que esto mejora la función de la barrera epidérmica y reduce la picazón, la descamación, el enrojecimiento y las grietas asociadas con la xerosis inducida por la quimioterapia. La hidratación adecuada mejora la función de la barrera, reduce el prurito y previene infecciones secundarias debido al rascado(47, 48, 49).

Conclusiones

Gefitinib es ampliamente asociado a muchas reacciones adversas cutáneas siendo la mayoría de éstas esperadas, sin embargo debe hacerse énfasis que en la farmacovigilancia siempre existe una balanza riesgo-beneficio por lo que debe haber un compromiso serio por parte de los profesionales de la salud para no comprometer la adherencia del paciente al tratamiento, ya que en algunas ocasiones la gravedad y severidad de las reacciones puede ocasionar que sea necesario bajar las dosis de los medicamentos o incluso suspenderlos indefinidamente o definitivamente, para dar lugar a la recuperación del paciente de la reacción adversa, lo cual causa que el cáncer no se esté tratando, y se obtienen más consecuencias perjudiciales que benéficas.

Existe entonces una gran importancia del tratamiento de las reacciones adversas por parte de un dermatólogo para mejorar su calidad de vida durante el proceso que dure el tratamiento además de prevenir la futura aparición de reacciones adversas. Lo anterior también incluye la prevención de las reacciones adversas esperadas y directamente relacionadas al tratamiento por lo que una consulta al iniciar el tratamiento con gefitinib ayudaría a disminuir la incidencia de muchas de éstas.

En el presente proyecto la reacción adversa con mayor incidencia del total de reacciones fue xerosis, seguida de cambios en el cabello y dermatosis. En el caso de la incidencia en la población siguió el mismo orden anterior. Aun así no debe olvidarse que los inhibidores de EGFR pueden causar una amplia gama de reacciones adversas, tal fue el caso de tricomegalia, fotosensibilidad e hiperpigmentación que no deben ser dejadas de lado aunque se hayan reportado como poco frecuentes. En la actualidad no existen muchos

estudios publicados de incidencia de reacciones a gefitinib por lo que surge la importancia de realizar más para poder llegar a datos y cifras más concluyentes.

Recomendaciones

- Se recomienda tener una población más grande para poder obtener datos más significativos
- El seguimiento personal de los pacientes es ampliamente recomendado para poder seguir con mayor exactitud los datos requeridos de la reacción tales como fecha exacta de inicio y evolución de la misma. Además de que el seguimiento directo con el paciente y la atención personal a este mejoraría el estado anímico del paciente tal como se observó durante la realización de este proyecto cuando los pacientes eran entrevistados.
- Se recomendaría que los pacientes que sean incluidos estén preferentemente iniciando al mismo tiempo o que sean vírgenes a tratamiento.
- Sería recomendable modificar los criterios de inclusión en un nuevo estudio para hacer una relación del número de recurrencias de las RAMs con el tiempo de exposición del paciente al medicamento.
- Se recomienda seguir realizando estudios de RAMs asociadas a gefitinib dado que en la actualidad no existen muchos y mucho menos centrados en población específicamente mexicana.
- Finalmente se recomienda hacer énfasis de la importancia de incluir la farmacovigilancia en hospitales o poner en mayor práctica la acción de reportar sospechas de reacciones adversas a la autoridad sanitaria correspondiente.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER. Comun PRENSA NÚM 6118. 2018;13.
2. México, Infocáncer. El cáncer en el mundo y México [Internet]. INFOCáncer. [citado el 27 de agosto de 2019]. Disponible en: http://www.infocancer.org.mx/images/logo_infocancer_reg_mexico.png
3. iressa-epar-product-information_es.pdf [Internet]. [citado el 27 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_es.pdf
4. Sanitarios CF para la P contra R. Farmacovigilancia en México [Internet]. gob.mx. [citado el 17 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
5. Organización Mundial de la Salud OP de la S. OPS/OMS | Farmacovigilancia [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2012 [citado el 17 de octubre de 2018]. Disponible en:

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7895:2012-pharmacovigilance&Itemid=39715&lang=es

6. Estrada-Hernández LO, Morales-Enríquez M de L, Smith MDR-. La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante. *Med Interna México*. 2013;29(2):200–3.
7. Rosa Angélica Salcedo Hernández, Ángel Herrera Gómez. El cáncer | Manual de Oncología, 6e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. Acces Medicina. [citado el 17 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?sectionid=180360790&bookid=2306&Resultclick=2#1150223049>
8. OMS. OMS | Datos y cifras sobre el cáncer [Internet]. WHO. 2018 [citado el 17 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
9. Amorín Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. enero de 2013;30(1):85–92.
10. Velázquez ÁS, Algar FJA, Madueño FC. Cáncer de pulmón. Actualización. Estadificación. :10.
11. Miguel J, R C. Estado actual del tratamiento del cáncer pulmonar. *Rev Médica Clínica Las Condes*. el 1 de julio de 2013;24(4):611–25.
12. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas [Internet]. National Cancer Institute. 1980 [citado el 18 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq>
13. American Cancer Society. Cáncer de pulmón no microcítico [Internet]. American Cancer Society. [citado el 18 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico.html>
14. Moctezuma Velasco CR, Zarco MP. Cáncer de pulmón. *An Radiol Mex*. enero de 2009;8(1):33–45.
15. Diz Taín P, González AL, García-Palomo A. Mecanismo de acción y desarrollo preclínico de afatinib. *Med Clínica*. el 1 de abril de 2016;146:7–11.
16. Campos-Parra AD, Cruz-Rico G, Arrieta O. Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Gac Mex Oncol*. el 1 de enero de 2012;11(1):35–44.
17. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. [Internet]. Diario Oficial de la Federación. 2017 [citado el 10 de marzo de 2019]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
18. Segovia-Mendoza M, González-González ME, Barrera D, Díaz L, García-Becerra R. Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Am J Cancer Res*. el 15 de agosto de 2015;5(9):2531–61.

19. Mellídez Barroso JC, Costa T, Julião I, Domingues D. Alteraciones cutáneas inducidas por terapéuticas moleculares dirigidas (I), inhibidores EGFR. *Reg Rev Int Grup En Investig En Oncol.* el 1 de enero de 2012;1(1):13–22.
20. Esquirol-Causa J, Herrero-Vila E, Esquirol-Causa J, Herrero-Vila E. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y geles de silicona en el abordaje de heridas, quemaduras y cicatrices: revisión de la literatura. *Cir Plástica Ibero-Latinoam.* diciembre de 2017;43(4):387–94.
21. Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, Cotliar J, Olsen EA, Garden BC, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol.* el 1 de noviembre de 2012;67(5):1025–39.
22. Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, Cacciapuoti S. Acneiform Rash Induced by EGFR Inhibitors: Review of the Literature and New Insights. *Skin Appendage Disord.* marzo de 2015;1(1):31–7.
23. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol.* el 1 de abril de 2008;58(4):545–70.
24. Wang S-H, Yang C-H, Chiu H-C, Hu F-C, Chan C-C, Liao Y-H, et al. Skin manifestations of gefitinib and the association with survival of advanced non-small-cell lung cancer in Taiwan. *Dermatol Sin.* el 1 de marzo de 2011;29(1):13–8.
25. Blackledge G, Averbuch S. Gefitinib ('Iressa', ZD1839) and new epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Cancer.* febrero de 2004;90(3):566–72.
26. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D. Dermatologic Side Effects Associated with Gefitinib Therapy: Clinical Experience and Management. *Clin Lung Cancer.* el 1 de mayo de 2003;4(6):366–9.
27. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J-Y, et al. Multinstitutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* el 15 de junio de 2003;21(12):2237–46.
28. Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during egfr-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol.* enero de 2009;16(1):16–26.
29. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol.* abril de 2016;46(4):291–8.
30. Tsimboukis S, Merikas I, Karapanagiotou EM, Saif MW, Syrigos KN. Erlotinib-Induced Skin Rash in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: Pathogenesis, Clinical Significance, and Management. *Clin Lung Cancer.* el 1 de marzo de 2009;10(2):106–11.
31. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor - UpToDate [Internet]. [citado el 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://bidi.uam.mx:3197/contents/systemic-therapy-for->

advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?search=gefitinib%20skin%20dry&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

32. Chandra F, Sandiono D, Sugiri U, Suwarsa O, Gunawan H. Cutaneous Side Effects and Transepidermal Water Loss To Gefitinib: A Study of 11 Patients. *Dermatol Ther.* el 1 de marzo de 2017;7(1):133–41.
33. Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol.* 2001;144(6):1169–76.
34. Zheng S, Pan Y, Wang J, Huang K, Liu J, Wang J, et al. Gefitinib-induced hair alterations. *BMJ Case Rep [Internet].* el 17 de marzo de 2009 [citado el 15 de mayo de 2019];2009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3027709/>
35. Chanprapaph K, Pongcharoen P, Vachiramon V. Cutaneous adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors: A retrospective review of 99 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* el 9 de enero de 2015;81(5):547.
36. Agrawal CR, Goyal P, Doval DC, Dutta K, Domadia K, Kothawal S. Eyelashes Trichomegaly: An Unusual Side Effect of Gefitinib Therapy. *Int J Trichology.* 2018;10(1):44–6.
37. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* el 1 de febrero de 2010;11(2):121–8.
38. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>. 2009 [citado el 15 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0810699?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
39. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909530>. 2010 [citado el 15 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0909530?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
40. Roé E, Muret MPG, Marcuello E, Capdevila J, Pallarés C, Alomar A. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: A prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* el 1 de septiembre de 2006;55(3):429–37.
41. Chen K-L, Lin C-C, Cho Y-T, Yang C-W, Sheen Y-S, Tsai H-E, et al. Comparison of Skin Toxic Effects Associated With Gefitinib, Erlotinib, or Afatinib Treatment for Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Dermatol.* el 1 de marzo de 2016;152(3):340–2.

42. Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijssen APM, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. marzo de 2007;43(5):845–51.
43. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. junio de 2011;18(3):126–38.
44. Williams SA, Schreier AM. The Effect of Education in Managing Side Effects in Women Receiving Chemotherapy for Treatment of Breast Cancer. *Oncol Nurs Forum*. el 8 de febrero de 2007;31(1):E16–23.
45. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. el 1 de septiembre de 2005;16(9):1425–33.
46. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Sureda BM, et al. HER1/EGFR Inhibitor-Associated Rash: Future Directions for Management and Investigation Outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor Rash Management Forum. *The Oncologist*. el 5 de enero de 2005;10(5):345–56.
47. Haley AC, Calahan C, Gandhi M, West DP, Rademaker A, Lacouture ME. Skin care management in cancer patients: an evaluation of quality of life and tolerability. *Support Care Cancer*. abril de 2011;19(4):545–54.
48. Fluhr JW, Miteva M, Primavera G, Ziemer M, Elsner P, Berardesca E. Functional Assessment of a Skin Care System in Patients on Chemotherapy. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007;20(5):253–9.
49. Segaert S, Chiritescu G, Lemmens L, Dumon K, Cutsem EV, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer*. el 1 de septiembre de 2009;45:295–308.

Anexos

- Anexo 1. Algoritmo de naranjo clásico:

1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+ 1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+ 2	- 1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+ 1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+ 2	- 1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	- 1	+ 2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	- 1	+ 1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+ 1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+ 1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+ 1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+ 1	0	0	
PUNTUACIÓN TOTAL				

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Puntuación: *Definida*: 9 ó más puntos. *Probable*: 5 a 8 puntos. *Posible*: 1 a 4 puntos. *Dudosa*: 0 ó inferior.

- Anexo 2. Algoritmo de naranjo clásico con la clasificación de causalidad de acuerdo al puntaje obtenido

	Sí	No	No Sabe
¿Existen evidencias en la literatura que respalden la reacción observada?	1	0	0
¿Se produjo la reacción adversa después re-administrar el fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿Mejóro la situación clínica luego del retiro o tras la administración de un antagonista del fármaco sospechoso?	1	0	0
¿Reaparece la reacción adversa tras la re-administración del fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿Existen otras causas que den cuenta de la situación clínica observada? (fisiopatología, otros fármacos, etc.)	-1	2	0
¿Reaparece la situación clínica con la administración de un placebo?	-1	1	0
¿Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones tóxicas?	1	0	0
¿Cambió la intensidad de la reacción al modificar las dosis del fármaco sospechosos?	1	0	0
¿Ha tenido el paciente alguna reacción similar en una exposición anterior al fármaco sospechoso?	1	0	0
¿Se confirmó la reacción adversa con evidencia objetiva?	1	0	0
Puntuación total			
Causalidad de reacción adversa	Puntuación		
Definida	9 o más puntos		
Probable	5-8 puntos		
Posible	1-4 puntos		
Dudosa	0 ó menos		